

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表 2002-518327

(P 2002-518327A)

(43) 公表日 平成14年6月25日 (2002. 6. 25)

(51) Int. Cl. ⁷

識別記号

F I

テーマコード* (参考)

C O 7 D 211/12

C O 7 D 211/12

4C054

A 6 1 K 31/4409

A 6 1 K 31/4409

4C063

31/445

31/445

4C086

31/451

31/451

31/4525

31/4525

審査請求 未請求 予備審査請求 有

(全60頁)

最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-554367 (P2000-554367)
 (86) (22) 出願日 平成11年6月4日 (1999. 6. 4)
 (85) 翻訳文提出日 平成12年12月11日 (2000. 12. 11)
 (86) 国際出願番号 PCT/US99/12473
 (87) 国際公開番号 WO99/65487
 (87) 国際公開日 平成11年12月23日 (1999. 12. 23)
 (31) 優先権主張番号 60/090, 070
 (32) 優先日 平成10年6月19日 (1998. 6. 19)
 (33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 イーライ・リリー・アンド・カンパニー
 E L I L L Y A N D C O M P A
 N Y
 アメリカ合衆国46285インディアナ州 イ
 ンディアナポリス市、リリー・コーポレイ
 ト・センター
 (72) 発明者 ダニエル・ジェイムズ・コーク
 アメリカ合衆国46254インディアナ州イン
 ディアナポリス、ブラックリー・コート6
 032番
 (74) 代理人 弁理士 青山 葆 (外2名)

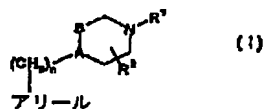
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 セロトニン再取り込みインヒビター

(57) 【要約】

本発明は、式 (I) :

【化9】

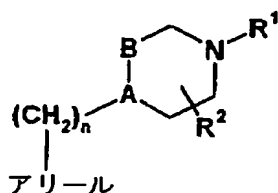


[式中、A-Bは、-C=CH-または-CHCH₂-である。nは0または1である。R¹はHまたはC₁~C₄アルキルである。R²はH、メチルまたはエチルである。そして、アリールは、ナフチルまたはヘテロアリールであって、各々は場合により、H、ハロ、ヒドロキシ、C₁~C₄アルキル、C₁~C₄アルコキシ、シアノ、ニトロ、カルボキサミドおよびトリフルオロメチルからなる群から選ばれる置換基でモノ置換される。但し、nが1である場合、A-Bは-CHCH₂-である。] の化合物またはそれらの医薬的に許容し得る塩もしくは水和物、並びに哺乳動物のセロトニン再取り込みの阻害方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式Iの化合物またはそれらの医薬的に許容し得る塩もしくは水和物。

【化1】



[式中、

A-Bは、 $-C=CH-$ または $-CHCH_2-$ である。

nは0または1である。

R¹はHまたはC₁~C₄アルキルである。

R²はH、メチルまたはエチルである。そして、

アリールは、ナフチルまたはヘテロアリールであって、各々は場合により、H、ハロ、ヒドロキシ、C₁~C₄アルキル、C₁~C₄アルコキシ、シアノ、ニトロ、カルボキサミドおよびトリフルオロメチルからなる群から選ばれる置換基でモノ置換される。

但し、nが1である場合、A-Bは $-CHCH_2-$ である。]

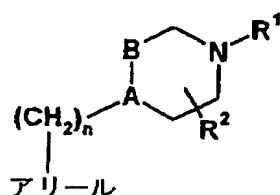
【請求項2】 nは0である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 A-Bは $-CHCH_2-$ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】 アリールはベンゾフラ-2-イルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】 医薬的に許容し得る担体、希釈物または賦形剤と共に、式Iの化合物またはそれらの医薬的に許容し得る塩もしくは水和物を含む、医薬製剤。

【化2】



I

[式中、

A-Bは、 $-C=CH-$ または $-CHCH_2-$ である。

nは0または1である。

R¹はHまたはC₁~C₄アルキルである。

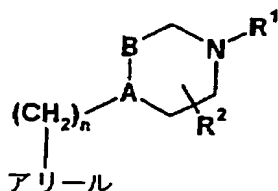
R²はH、メチルまたはエチルである。そして、

アリールは、ナフチルまたはヘテロアリールであって、各々は場合により、H、ハロ、ヒドロキシ、C₁~C₄アルキル、C₁~C₄アルコキシ、シアノ、ニトロ、カルボキサミドおよびトリフルオロメチルからなる群から選ばれる置換基でモノ置換される。

但し、nが1である場合、A-Bは $-CHCH_2-$ である。]

【請求項6】 セロトニン再取り込みの阻害方法であって、それらの処置が必要な哺乳動物に、有効量の式Iの化合物またはそれらの医薬的に許容し得る塩もしくは水和物を投与することを含む方法。

【化3】



I

[式中、

A-Bは、 $-C=CH-$ または $-CHCH_2-$ である。

nは0または1である。

R^1 はHまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルである。

R^2 はH、メチルまたはエチルである。そして、

アリールは、ナフチルまたはヘテロアリールであって、各々は場合により、H、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、シアノ、ニトロ、カルボキサミドおよびトリフルオロメチルからなる群から選ばれる置換基でモノ置換される。

但し、 n が1である場合、 $A-B$ は $-CHCH_2-$ である。]

【請求項7】 哺乳動物はヒトである、請求項6に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(背景技術)

過去20年間に、脳のニューロンモノアミンと、多数の疾患や病気との関係が認識され、そして調べられてきた。選択的なモノアミン再取り込みインヒビターの発見は、医学界に、いくつかの生理学的障害および心理学的障害の処置能力を有する刺激的な新規ツールを提供した。再取り込みインヒビターは、ニューロン受容体と干渉せずに、シナプスからモノアミンを回収するニューロンの機構を阻害することによって、内因性モノアミンレベルを増加させる。それら再取り込みインヒビターが特定のモノアミンに対して選択的であるならば、それら療法からの望ましくない副作用は軽減され得る。

【0002】

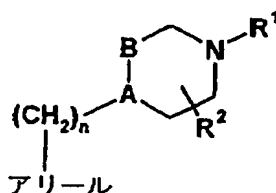
セロトニン再取り込みの選択的インヒビターであるフルオキセチン (fluoxetine) は、鬱病および摂食異常症の処置療法として広く認められており、そして他の障害の処置についても活発な研究が行われている。同様に、トモキセチン (tomoxetine) ・塩酸である、[(1)-N-メチル-3-(2-メチルフェノキシ)プロパンアミン・塩酸は、尿失禁の処置のために臨床研究されているノルエピネフリン取り込みの選択的インヒビターである。これら化合物は、様々な生理学的に活性なモノアミン (セロトニン、ノルエピネフリンおよびドーパミンを含む) 取り込みの強力なインヒビターであると、米国特許第4,018,895号、4,194,009号、4,314,081号および5,026,707号に教示されている。本発明は、セロトニン再取り込みの阻害に有用な4-アリアルピペリジンを提供する。

【0003】

(本発明の概要)

本発明は式 I :

【化4】



I

[式中、

A-Bは、 $-C=CH-$ または $-CHCH_2-$ である。

nは0または1である。

R¹はHまたはC₁～C₄アルキルである。

R²はH、またはC₁～C₆アルキルである。そして、

アリールは、ナフチルまたはヘテロアリールであって、各々は場合により、ハロ、ヒドロキシ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、シアノ、ニトロ、カルボキサミドおよびトリフルオロメチルからなる群から選ばれる置換基でモノ置換される。]

の4-アリールピペリジンを提供する。

【0004】

本発明は、医薬的に許容し得る担体、希釈剤または賦形剤と共に式Iの化合物を含む、医薬製剤も提供する。

【0005】

本発明は更に、セロトニン再取り込みの阻害方法であって、それらの処置が必要な哺乳動物に、有効な量の式Iの化合物を投与することを含む方法を提供する。

【0006】

上記の式で使用する一般的な化学用語は、それらの通常の意味を有する。例えば、用語「アルキル」は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどの基を含む。用語「アルコキシ」は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシを含む。用語「ハロゲン」とは、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを含む。

む。

【0007】

用語「ナフチル」は、ナフター1-イルまたはナフター2-イルを意味する。

【0008】

用語「ヘテロアリール」とは、ベンゾフラ-2-イル、ベンゾフラ-3-イル、インダゾール-3-イル、ベンゾイミダゾール-2-イル、ベンゾチアゾール-2-イル、ベンゾオキサゾール-2-イル、ベンゾイソチアゾール-3-イル、ベンゾイソオキサゾール-3-イル、キノリン-2-イル、キノリン-3-イル、キノリン-4-イル、イソキノリン-1-イル、イソキノリン-3-イルおよびイソキノリン-4-イルを意味する。

【0009】

式Iの化合物の全てはセロトニン再取り込みの阻害に有用であるが、あるクラスの化合物が好ましい。以下の項はそれらの好ましいクラスを記載する。

- a) A-Bは $-C=CH-$ である。
- b) A-Bは $-CH-CH_2-$ である。
- c) R^1 は水素である。
- d) R^1 はメチルである。
- e) アリールはナフチルである。
- f) アリールはヘテロアリールである。
- g) アリールはベンゾチアゾール-2-イル、ベンゾフラ-2-イルおよびキノリン-2-イルから選ばれる。
- h) アリールはハロゲンでモノ置換される。
- i) アリールはクロロでモノ置換される。
- j) アリールはベンゾチアゾール-2-イルである。
- k) アリールは6位でモノ置換されたベンゾフラ-2-イルである。
- l) R^2 は水素である。
- m) R^2 はメチルである。
- n) A-Bは $-CHCH_2-$ であり、nは0であり、 R^2 はピペリジン環の2位のメチルであり、そして該化合物はトランス-異性体として存在する。

- o) n は0である。
- p) 該化合物は塩である。
- q) 該化合物は遊離塩基である。

上記のクラスは組み合わさって、別の好ましいクラスを形成し得ると理解される。

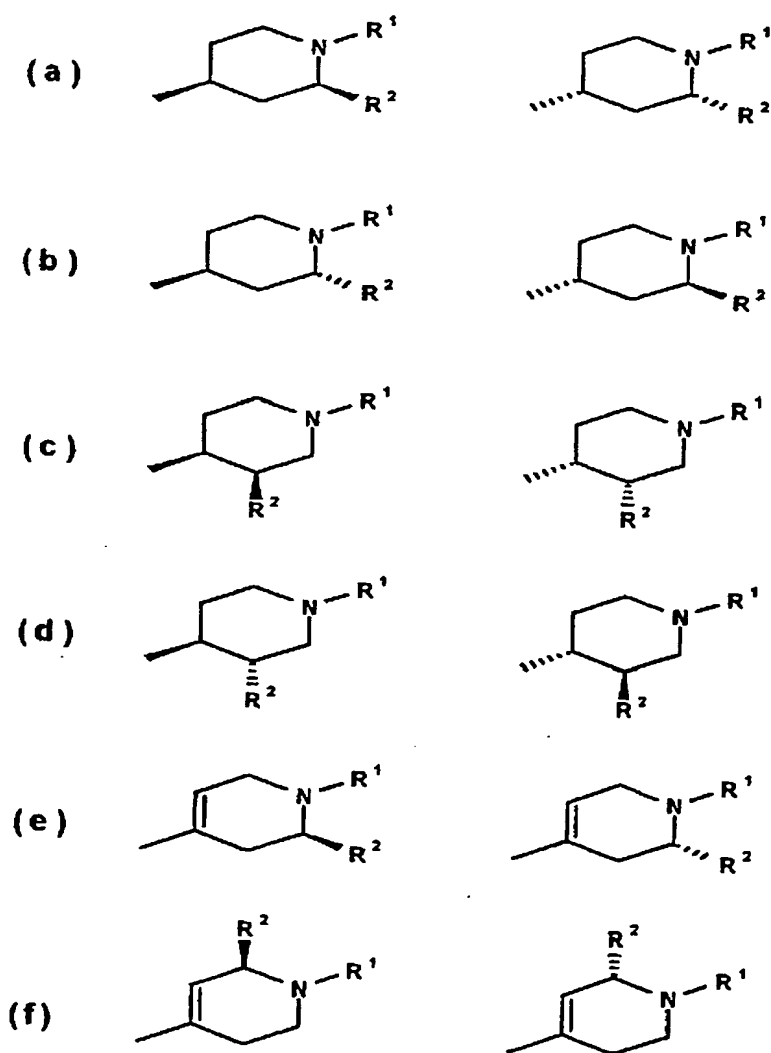
【0010】

本発明の化合物はアミンであるので、それらは本来塩基性であって、従って、いずれかの多数の無機酸および有機酸と反応して、医薬的に許容し得る酸付加塩を生成する。本発明の化合物のいくつかの遊離アミンは室温で典型的に油状物であるので、それら遊離アミンを取り扱いおよび投与の容易さのために、それらの医薬的に許容し得る酸付加塩に変換することが好ましく、その理由としては後者は室温で概ね固体であるからである。それらの塩を形成するのに通常使用する酸は、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸など）および有機酸（例えば、 p -トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、 p -ブロモフェニルスルホン酸、炭酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、酢酸など）である。従って、それらの医薬的に許容し得る塩の例としては、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物塩、臭化物塩、ヨウ化物塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1,4-二酸塩、ヘキシン-1,6-二酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、 β -ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、マンデル酸塩などが挙げられる。

【0011】

R^2 がメチルまたはエチルである本発明のある化合物は、キラルである。例えば、これらの化合物は、具体的な光学異性体対 (a) ~ (f) の単一要素、およびそれら光学異性体対の混合物、またはそれら光学異性体対のラセミ混合物として存在可能である。アルキル部分はピペリジン核の4位で不斉要素を作り出すので、当業者はまたそれら異性体対 (a) ~ (d) がジアステレオマーとして存在することを認めるであろう。これらジアステレオマーおよびエナンチオマーの全てを本発明に包含する。

【化5】



【0012】

全てのラセミ体、ジアステレオマー、単一のエナンチオマーおよびそれらエナ

ンチオマーの混合物は有用なセロトニン再取り込みインヒビターであるが、それらの化合物は単一のエナンチマーまたはジアステレオマーであることが好ましい。

【0013】

それらの化合物は式 (b) の部分を含む化合物であることが特に好ましい。

【0014】

キラルな出発物質から製造するか、またはキラルな酸を用いる分別結晶によって、純粋な異性体が製造可能であることを、当業者は認めるであろう。加えて、 R^1 がHである本発明の化合物は、キラルな補助基を導入し、それらジアステレオマーを分別再結晶またはクロマトグラフィー精製によって分離し、次いで、そのキラル補助基を切断することによって、中間体として使用可能である。次いで、H以外の R^1 置換基は、望むとおり、適当な試薬を用いた還元的アルキル化反応またはアルキル化反応によって再び導入することができる。

【0015】

以下の群は、本発明の化合物の例示である；

(+)—トランス—2—メチル—4—(ベンゾフラ—3—イル)ピペリジン・硫酸塩；

4—(4—ブロモベンゾフラ—2—イル)—1, 2, 3, 6—テトラヒドロピリジン・リン酸塩；

4—(5—フルオロベンゾフラ—3—イル)ピペリジン・塩酸塩；

4—(6—ヨードベンゾフラ—2—イル)ピペリジン；

(—)—シス—1, 2—ジメチル—4—(7—ヒドロキシベンゾフラ—3—イル)ピペリジン・臭化水素塩・1水和物；

4—(4—メチルベンゾフラ—2—イルメチル)ピペリジン・酢酸塩；

4—(5—イソプロピルベンゾフラ—3—イル)ピペリジン；

トランス—1—メチル—3—エチル—4—(6—イソブチルベンゾフラ—2—イル)ピペリジン・アクリル酸塩；

4—(7—エトキシベンゾフラ—3—イル)ピペリジン・コハク酸塩；

4—(4—t e r t—ブトキシベンゾフラ—2—イル)ピペリジン；

1-イソプロピル-4-(5-シアノベンゾフラ-3-イル)-1,2,3,6-
テトラヒドロピリジン・ジニトロ安息香酸塩；

4-(6-ニトロベンゾフラ-2-イル)ピペリジン；

1-ブチル-4-(6-カルボキサミドベンゾフラ-3-イル)ピペリジン；

4-(7-トリフルオロメチルベンゾフラ-2-イル)ピペリジン・クエン酸塩

；

(+)-トランス-2-メチル-4-(インダゾール-3-イル)ピペリジン・硫酸塩；

4-(4-ブromoインダノール-1-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン・リン酸塩；

4-(5-フルオロインダゾール-3-イル)ピペリジン・塩酸塩；

4-(6-ヨードインダゾール-3-イルメチル)ピペリジン

(-)-シス-1,2-ジメチル-4-(7-ヒドロキシインダゾール-3-イル)ピペリジン・臭化水素塩・モノ水和物；

4-(4-メチルインダゾール-3-イル)ピペリジン・酢酸塩；

4-(5-イソプロピルインダゾール-3-イル)ピペリジン・

トランス-1-メチル-3-エチル-4-(6-イソブチルインダゾール-3-イル)ピペリジン・アクリル酸塩；

4-(7-エトキシインダゾール-3-イル)ピペリジン・コハク酸塩；

4-(4-t e r t-ブトキシインダゾール-3-イル)ピペリジン；

1-イソプロピル-4-(5-シアノインダゾール-3-イル)-1,2,3,6-
テトラヒドロピリジン・ジニトロ安息香酸塩；

4-(6-ニトロインダゾール-3-イル)ピペリジン；

1-ブチル-4-(6-カルボキサミドインダゾール-3-イル)ピペリジン；

4-(7-トリフルオロメチルインダゾール-3-イル)ピペリジン・クエン酸塩；

(+)-トランス-2-メチル-4-(ベンゾイミゾール-2-イル)ピペリジン

；

4-(4-ブromoベンゾイミダゾール-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒド

ロピリジン；

4-(5-フルオロベンゾイミダゾール-2-イルメチル)ピペリジン・酒石酸塩；

4-(6-ヨードベンゾイミダゾール-2-イル)ピペリジン；

(-)-シス-1,2-ジメチル-4-(7-ヒドロキシベンゾイミダゾール-2-イル)ピペリジン；

4-(4-メチルベンゾイミダゾール-2-イル)ピペリジン；

4-(5-イソプロピルベンゾイミダゾール-2-イル)ピペリジン・マンデル酸塩；

トランス-1-メチル-3-エチル-4-(6-イソブチルベンゾイミダゾール-2-イル)ピペリジン；

4-(7-エトキシベンゾイミダゾール-2-イル)ピペリジン；

4-(4-tert-ブトキシベンゾイミダゾール-2-イル)ピペリジン；

1-イソプロピル-4-(5-シアノベンゾイミダゾール-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

4-(6-ニトロベンゾイミダゾール-2-イル)ピペリジン；

1-ブチル-4-(6-カルボキサミドベンゾイミダゾール-2-イル)ピペリジン；

4-(7-トリフルオロメチルベンゾイミダゾール-2-イル)ピペリジン；

(+)-トランス-2-メチル-4-(ベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン；

4-(4-ブロモベンゾトリアゾール-2-イルメチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

4-(5-フルオロベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン；

4-(6-ヨードベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン；

(-)-シス-1,2-ジメチル-4-(7-ヒドロキシベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン；

4-(4-メチルベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン；

4-(5-イソプロピルベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン；

トランス-1-メチル-3-エチル-4-(6-イソブチルベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン;

4-(7-エトキシベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン;

4-(4-t e r t-ブトキシベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン;

1-イソプロピル-4-(5-シアノベンゾチアゾール-2-イル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン;

4-(6-ニトロベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン;

1-ブチル-4-(6-カルボキサミドベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン;

4-(7-トリフルオロメチルベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン;

(+)-トランス-2-メチル-4-(ベンゾオキサゾール-2-イル)ピペリジン;

4-(4-ブロモベンゾオキサゾール-2-イル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン;

4-(5-フルオロベンゾオキサゾール-2-イル)ピペリジン;

4-(6-ヨードベンゾオキサゾール-2-イル)ピペリジン;

(-)-シス-1, 2-ジメチル-4-(7-ヒドロキシベンゾオキサゾール-2-イル)ピペリジン;

4-(4-メチルベンゾオキサゾール-2-イル)ピペリジン;

4-(5-イソプロピルベンゾオキサゾール-2-イル)ピペリジン;

トランス-1-メチル-3-エチル-4-(6-イソブチルベンゾオキサゾール-2-イル)ピペリジン;

4-(7-エトキシベンゾオキサゾール-2-イル)ピペリジン;

4-(4-t e r t-ブトキシベンゾオキサゾール-2-イルメチル)ピペリジン;

1-イソプロピル-4-(5-シアノベンゾオキサゾール-2-イル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン;

4-(6-ニトロベンゾオキサゾール-2-イル)ピペリジン;

1-ブチル-4-(6-カルボキサミドベンゾオキサゾール-2-イル)ピペリ

ジン；

4-(7-トリフルオロメチルベンゾイソキサゾール-2-イル)ピペリジン；

(+)-トランス-2-メチル-4-(ベンゾイソチアゾール-3-イル)ピペリジン；

4-(4-ブロモベンゾイソチアゾール-3-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

4-(5-フルオロベンゾイソチアゾール-3-イル)ピペリジン；

4-(6-ヨードベンゾイソチアゾール-3-イル)ピペリジン；

(-)-シス-1,2-ジメチル-4-(7-ヒドロキシベンゾイソチアゾール-3-イル)ピペリジン；

4-(4-メチルベンゾイソチアゾール-3-イル)ピペリジン；

4-(5-イソプロピルベンゾイソチアゾール-3-イル)ピペリジン；

トランス-1-メチル-3-エチル-4-(6-イソブチルベンゾイソチアゾール-3-イル)ピペリジン；

4-(7-エトキシベンゾイソチアゾール-3-イル)ピペリジン；

4-(4-t e r t-ブトキシベンゾイソチアゾール-3-イル)ピペリジン；

1-イソプロピル-4-(5-シアノベンゾイソチアゾール-3-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

4-(6-ニトロベンゾイソチアゾール-3-イル)ピペリジン；

1-ブチル-4-(6-カルボキサミドベンゾイソチアゾール-3-イル)ピペリジン；

4-(7-トリフルオロメチルベンゾイソチアゾール-3-イル)ピペリジン；

(+)-トランス-2-メチル-4-(ベンゾイソキサゾール-3-イル)ピペリジン；

4-(4-ブロモベンゾイソキサゾール-3-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン；

4-(5-フルオロベンゾイソキサゾール-3-イル)ピペリジン；

4-(6-ヨードベンゾイソキサゾール-3-イル)ピペリジン；

(-)-シス-1,2-ジメチル-4-(7-ヒドロキシベンゾイソキサゾール

ー3-イル)ピペリジン；

4-(4-メチルベンゾイソオキサゾール-3-イル)ピペリジン；

4-(5-イソプロピルベンゾイソオキサゾール-3-イル)ピペリジン；

トランス-1-メチル-3-エチル-4-(6-イソブチルベンゾイソオキサ
ゾール-3-イル)ピペリジン；

4-(4-t e r t-ブトキシベンゾイソオキサゾール-3-イル)ピペリジン

；

1-イソプロピル-4-(5-シアノベンゾイソオキサゾール-3-イル)-1
，2，3，6-テトラヒドロピリジン；

4-(6-ニトロベンゾイソオキサゾール-3-イル)ピペリジン；

1-ブチル-4-(6-カルボキサミドベンゾイソオキサゾール-3-イル)ピ
ペリジン；

4-(7-トリフルオロメチルベンゾイソオキサゾール-3-イル)ピペリジン

；

(+)-トランス-2-メチル-4-(キノリン-2-イル)ピペリジン；

4-(5-ブromoキノリン-3-イル)-1，2，3，6-テトラヒドロピリジン

；

4-(6-フルオロキノリン-4-イル)ピペリジン；

4-(7-ヨードキノリン-2-イル)ピペリジン；

(-)-シス-1，2-ジメチル-4-(8-ヒドロキシキノリン-3-イル)ピ
ペリジン；

4-(5-メチルキノリン-4-イルメチル)ピペリジン；

4-(6-イソプロピルキノリン-2-イル)ピペリジン；

トランス-1-メチル-3-エチル-4-(7-イソブチルキノリン-3-イ
ル)ピペリジン；

4-(8-エトキシキノリン-4-イル)ピペリジン；

4-(5-t e r t-ブトキシキノリン-2-イル)ピペリジン；

1-イソプロピル-4-(6-シアノキノリン-2-イル)-1，2，3，6-テ
トラヒドロピリジン；

- 4-(7-ニトロキノリン-2-イル)ピペリジン；
- 1-ブチル-4-(6-カルボキサミドキノリン-2-イル)ピペリジン；
- 4-(8-トリフルオロメチルキノリン-2-イル)ピペリジン；
- (+)-トランス-2-メチル-4-(イソキノリン-3-イル)ピペリジン；
- 4-(5-ブロモイソキノリン-1-イル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン；
- 4-(6-フルオロイソキノリン-4-イル)ピペリジン；
- 4-(7-ヨードイソキノリン-3-イル)ピペリジン；
- (-)-シス-1, 2-ジメチル-4-(8-ヒドロキシイソキノリン-1-イルメチル)ピペリジン；
- 4-(5-メチルイソキノリン-4-イル)ピペリジン；
- 4-(6-イソプロピルイソキノリン-3-イル)ピペリジン；
- トランス-1-メチル-3-エチル-4-(7-イソブチルイソキノリン-1-イル)ピペリジン；
- 4-(8-エトキシイソキノリン-4-イル)ピペリジン；
- 4-(5-t e r t-ブトキシイソキノリン-3-イル)ピペリジン；
- 1-イソプロピル-4-(6-シアノイソキノリン-3-イル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン；
- 4-(7-ニトロイソキノリン-3-イル)ピペリジン；
- 1-ブチル-4-(6-カルボキサミドイソキノリン-3-イル)ピペリジン；
- 4-(8-トリフルオロメチルイソキノリン-3-イル)ピペリジン。

【0016】

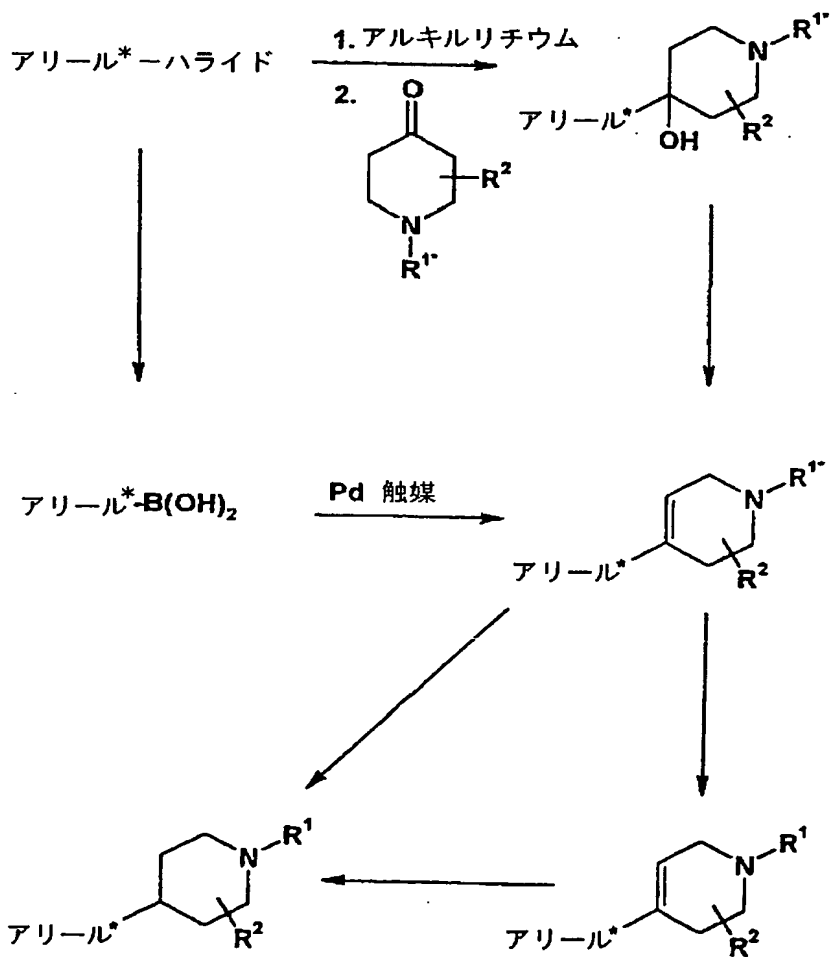
本発明のある化合物は、当業者にとってよく知られた方法によって、適当なアリールハライドから製造可能である。必要なアリールハライドは、商業的に入手するか、または当該分野の当業者によって通常用いられる方法によって製造可能である。本発明の化合物の製造については合成反応式 I に例示する通りであって、式中、アリール★はベンゾフラ-2-イル、ベンゾフラ-3-イル、ナフター-1-イル、ナフター-2-イル、キノリン-3-イル、キノリン-4-イルまたはイソキノリン-4-イルであって；ハライドはクロロ、ブロモまたはヨードであ

って； R^{1*} は $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは適当な窒素保護基であって；そして R^1 および R^2 は先に定義する通りである。これらの反応に有用な窒素保護基は当業者にとってよく知られている（グリーン（Greene）によるProtective Groups in Organic Synthesis, 2版、Wiley Interscience、ニューヨーク（1991））。好ましい保護基は、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニル基（例えば、エトキシカルボニルおよびtert-ブトキシカルボニル）、フェノキシカルボニル基およびベンジル基である。

【0017】

【化6】

合成反応式 1



適当なアリールハライドを、適当な溶媒（典型的には、テトラヒドロフランまたはジエチルエーテル）中で、アルキルリチウム（典型的には、n-ブチルリチ

ウムまたはt e r t-ブチルリチウム) と反応させて、対応するアリールリチウムを生成する。次いで、このアリールリチウムを適当に置換した4-ピペリドンと直接に反応させて、対応する4-ヒドロキシ-4-アリールピペリジンを製造する。この必須の4-ピペリジンは商業的に入手可能であるか、または当業者にとってよく知られた方法によって製造可能である。

【0018】

次いで、この3級アルコールを適当な溶媒中で酸を用いて処理することによって脱水して、目的の4-アリール-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンが得られる。溶媒は、その3級アルコールを溶媒和することができ、そしてまた反応条件に不活性でなければいけない。好ましい溶媒はトルエンおよびジクロロメタンである。その酸を反応混合物に可溶とするか、または反応混合物に不溶な酸性樹脂とすることができる。トリフルオロ酢酸が好ましい可溶性酸であって、そしてアンバーリスト(AMBERLYST) 15 (登録商標) (アルドリッチケミカル社、P. O. ボックス2060、ミルウォーキー、WI 53201、USA) が好ましい酸性樹脂である。脱水反応は、およそ周囲温度から溶媒の還流温度までで行うことができる。

【0019】

脱水反応が完結すれば、反応混合物を減圧下で濃縮する。酸性樹脂を用いる場合、減圧下で反応混合物を減圧下で濃縮する前に、その樹脂をろ過によって除くのが、より便利である。次いで、その樹脂を水と混合しない溶媒(例えば、ジクロロメタン)に溶解させ、その有機溶液を塩基の水溶液(例えば、炭酸水素ナトリウム溶液など)を用いて洗浄する。残った有機相を乾燥し、次いで、減圧下で濃縮する。その残渣を望むように、他の方法に直接使用するか、適当な塩に変換するか、結晶化させるか、またはクロマトグラフィー精製することができる。

【0020】

別法として、上記で製造したアリールリチウムをトリアルキルボレート(典型的には、トリイソプロピルボレート)を用いて処理して、加水分解後、対応するボロン酸を得ることができる。そのボロン酸誘導体を、パラジウム触媒(典型的には、テトラキス[トリフェニルホスフィン]パラジウム(0))の存在下、適当なトリプレートとカップリング反応させて、必要な4-アリール-1, 2, 3, 6

ーテトラヒドロー4ーピリジンを得ることができる。その必要なトリフレートは、当該分野でよく知られた条件下で、Nーフェニルトリフルオロメタンスルホンイミドを用いて処理することによって、対応する4ーピペリドンのエノレートから製造する。

【0021】

これらの経路のどちらかによって製造された4ーアリールー1, 2, 3, 6ーテトラヒドロー4ーピリジンは、本発明の他のテトラヒドロピリジンを製造するのに使用することができたり、または貴金属触媒（例えば、パラジウムー炭素または酸化白金）上で水素添加反応を行って、対応する4ーアリールピペリジンを得ることができる。そのアリール基がブロモまたはヨードで置換されている場合、スルフィド化白金ー炭素、酸化白金、またはスルフィド化白金ー炭素と酸化白金との混合触媒系などの水素添加反応触媒を、テトラヒドロピリジニル二重結合の還元反応中、ブロモ置換基を水素添加反応から防止するのに使用する。その水素化反応溶媒は、低級アルカノール（例えば、メタノールおよびエタノール）またはエタノールおよびトリフルオロエタノールの混合溶媒系からなり得る。その水素化反応は、開始水素圧（20～80 p. s. i.、50～60 p. s. i.が好ましい）、60℃（周囲温度～40℃が好ましい）で、1時間～3日間行うことができる。特定の基質によって反応が完結するのを促進するのに、更に水素圧が必要となり得る。触媒をろ過によって除き、続いて反応溶媒を減圧下で濃縮することによって、この方法で製造する4ーアリールピペリジンを単離する。その回収した生成物を、続く工程に直接に使用するか、またはクロマトグラフィーによるか、もしくは適当な溶媒から再結晶することによって更に精製することができる。

【0022】

水素添加反応の別法として、望むならば、該4ーアリールー1, 2, 3, 6ーテトラヒドロピリジンを、トリエチルシランで処理することによって還元することができる。該4ーアリールー1, 2, 3, 6ーテトラヒドロピリジンをトリフルオロ酢酸に溶解させ、このものに過剰量（1.1～10当量）のトリエチルシランを加える。その反応混合物をおよそ周囲温度で約1～約48時間攪拌し、その後、その反応混合物を減圧下で濃縮する。次いで、その残渣を2N 水酸化ナトリ

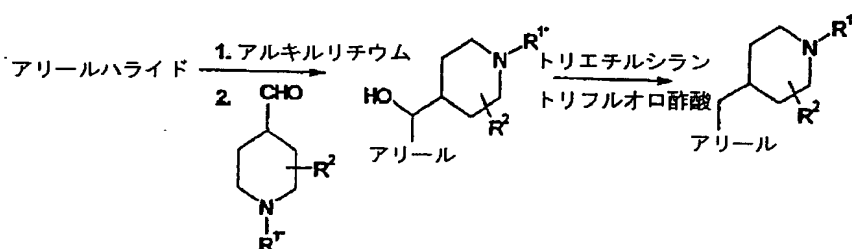
ウムまたはカリウムで処理し、その混合物を水と混合しない溶媒（例えば、ジクロロメタンまたはジエチルエーテル）を用いて抽出する。望むならば、得られた4-アリールピペリジンをカラムクロマトグラフィーによって精製する。

【0023】

$n = 1$ である本発明の化合物は、合成反応式 I I（式中、アリール、 R^{1*} 、ハライドおよび R^2 は先に定義する通りである）に例示する通り、適当なアリールリチウムを4-ホルミルピペリジンと反応させることによって製造可能である。

【化7】

合成反応式 I I



【0024】

上記の通り生成させるか、またはアリール基質の直接の脱プロトン化反応によって生成させたアルキルリチウムをアルデヒドと反応させて、対応する三級アルコールを得る。次いで、このアルコールを、脱ヒドロキシ化反応が完結するまで（典型的には、約1～約16時間）、トリフルオロ酢酸中、室温で、トリエチルシランを用いて処理する。

【0025】

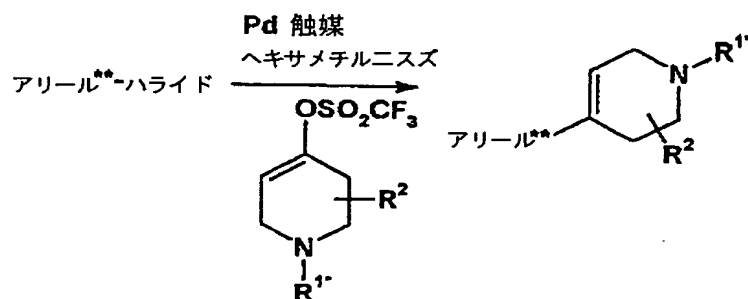
テトラヒドロピリジン環またはピペリジン環が窒素原子に隣接した位置でアリール環に結合している本発明の化合物は、合成反応式 I I I に例示するカップリング製法によって製造可能であって、その反応式 I I I において、アリール ** はインダゾール-3-イル、ベンゾイミダゾール-2-イル、ベンゾチアゾール-3-イル、ベンゾオキサゾール-2-イル、ベンゾイソチアゾール-3-イル、ベンゾイソオキサゾール-3-イル、キノリン-2-イル、イソキノリン-1-イルまたはイソキノリン-3-イルであって、 R^{1*} 、ハライドおよび R^2 は先

に定義した通りである。

【0026】

【化8】

合成反応式 111



アリールハライド（典型的には、アリールクロリド）を、S. HitchcockらによるTetrahedron Letters, 36, 9085 (1985)に記載の条件下で、パラジウム触媒（典型的には、テトラキス[トリフェニルホスフィン]パラジウム(0)）、ヘキサメチルニスズおよび塩化リチウムの存在下で、適当なトリフレートと反応させる。該1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンを合成反応式Iに記載の通り更に反応させて、本発明の別の化合物を製造可能である。

【0027】

場合により、アリール置換基の全てが上記のアニオン化学反応 (chemistry) に耐えるものではないと、当業者は認めるであろう。アニオン化学反応に対して反応し易い官能基を含有する化合物の製造は、適当にアミノ置換された基質を用いることによって達成可能である。アニオン化学反応が完結した後、そのアミノ基をジアゾ化し、標準的な方法によって置換することによって、適当なハロまたはシアノ置換化合物を得ることができる。望むならば、そのニトリルを加水分解してカルボキサミドとすることが可能である。

【0028】

R^{1*}が窒素保護基であって、その窒素保護基が合成におけるいずれかの都合のよい時に除去できることを、当業者も認めるであろう。その上、脱保護反応は、用いる具体的な保護基によって、脱水反応に必要な酸性条件下で、または1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン環の水素添加反応の間に、官能基の変換と同時

に達成可能である。

【0029】

以下の製造例およびその実施例は、更に本発明の合成を例示するものであって、本発明の範囲を限定することを意図するものではない。以下に記載の化合物は、個々の製造例および実施例で述べる通り、様々な標準的な分析技術によって同定する。

【0030】

製造例 I

1-フェノキカルボニル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロピペリジン-4-オン

4-メトキシピリジン (1.5 g、13.7 mmol) および塩化メチルマグネシウム (4.6 mL、13.7 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液を -23℃ まで冷却し、その後、クロロギ酸フェニル (1.72 mL、13.7 mmol) を加えた。その反応混合物を 20 分間攪拌し、次いで 10% 塩酸に注ぎ、室温で 10 分間攪拌した。次いで、この混合物をジエチルエーテルで十分に抽出した。そのエーテル抽出液を合わせて、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル (9：1) を用いて溶出) 精製に付した。生成物を含有する画分を合わせて、減圧下で濃縮して、白色固体の標題化合物 (1.54 g、49%) を得た。

【0031】

製造例 II

1,2-ジメチルピペリジン-4-オン

3-(N-メチルアミノ)酪酸エチル

メチルアミン (2M テトラヒドロフラン液) (479.2 mL、0.958 mol) 溶液を、クロトン酸エチル (99.44 g) に攪拌しながら滴下した。室温で 5 日間攪拌後、その反応混合物を減圧下で濃縮して、テトラヒドロフランを除去した。その残渣を蒸留して、2 画分の目的生成物 (91.25 g、72%) を得た。

MS (FD) : $m/e = 145$ (M^+)

元素分析 ($C_7H_{15}NO_2$ として) : 理論値 : C、57.90 ; H、10.41 ; N、9.65、実測値 : C、57.61 ; H、10.66 ; N、9.88。

【0032】

3-(N-メチル-N-(2-エトキシカルボニルエタ)-1-イル)アミノ)酪酸エチル

3-(N-メチルアミノ)酪酸エチル (54.4 g、0.374 mol) およびアクリル酸エチル (100 g、0.999 mol) の混合物を、攪拌しながら、110℃で18時間加熱した。その反応混合物を室温まで冷却し、次いで減圧下で蒸留して、目的化合物 (61.7 g、67.1%) を得た。

b. p. = 93~100℃ (0.12 mmHg)。

MS (FD) : $m/e = 245$ (M^+)。

元素分析 ($C_{12}H_{23}NO_4$ として) : 理論値 : C、58.75 ; H、9.45 ; N、5.71、実測値 : C、59.02 ; H、9.65 ; N、6.00。

【0033】

環化反応/脱カルボキシル化反応

3-(N-メチル-N-(2-エトキシカルボニルエタ)-1-イル)アミノ)酪酸エチル (43.0 g、0.175 mol) のベンゼン (150 mL) 溶液を、水素化ナトリウム (鉱油中、60%分散) (5.6 g、0.14 mol) のベンゼン (100 mL) の攪拌懸濁液に室温で滴下した。このゼラチン状の混合物に、更にベンゼン (250 mL) および水素化ナトリウム (鉱油中、60%分散) (3.5 g、0.088 mol) を加え、その混合物を2時間還流するまで加熱した。次いで、その反応混合物を室温まで冷却し、濃塩酸を加えることによって酸性とした。相分離し、有機相を5N 塩酸 (3×100 mL) を用いて抽出した。その水相を合わせて室温で18時間放置し、次いで4時間還流するまで加熱した。その反応混合物を0℃まで冷却し、50%NaOH水溶液を用いて塩基性 (pH ~14) とした。その混合物をジクロロメタン (4×200 mL) を用いて抽出した。その有機抽出液を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで減圧下で濃縮して、褐色油状物 (22.2 g) を得た。この残留油状物を、シリカゲルクロマ

トグラフィー精製（微量の水酸化アンモニウムを含有した5%メタノールのジクロロメタンを用いて溶出）に付した。生成物を含有することを示した画分を合わせて、減圧下で濃縮して、油状物（18.7 g）を得た。この油状物を分別蒸留して、標題化合物（10.2 g、46%）を得た。

MS (FD) : $m/e = 127 (M^+)$ 。

元素分析 ($C_7H_{13}NO$ として) : 理論値 : C、66.10 ; H、10.30 ; N、11.01、実測値 : C、65.80 ; H、10.44 ; N、11.04。

【0034】

製造例 III

1-フェノキシカルボニル-2-メチル-4-トリフルオロメタンスルホンオキシ-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

1-フェノキシカルボニル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロピペリジン-4-オン（11.47 g、49.8 mmol）のテトラヒドロフラン溶液を-23℃まで冷却し、その後、L-セレクトリド（1.0M テトラヒドロフラン液）（54.8 mL、54.8 mmol）を滴下ろうとを用いて滴下した。その反応混合物を2時間攪拌し、次いでN-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド（18.69 g、52.3 mmol）のテトラヒドロフラン溶液を滴下し、得られた混合物を室温で18時間攪拌した。次いで、その反応混合物を減圧下で濃縮して、その残渣をジエチルエーテルに溶解させた。そのエーテル抽出液を合わせて、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下で濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー精製（酢酸エチル/ヘキサン（9:1）を用いて溶出）に付した。生成物を含有する画分を合わせて、減圧下で濃縮して、黄色油状物の標題化合物（9.46 g、52%）を得た。

【0035】

製造例 IV

1-tert-ブトキシカルボニル-4-ホルミルピペリジン

ピペリジン-4-カルボン酸エチル（25 g、159 mmol）のジオキサン（240 mL）および水（160 mL）溶液を第1に0℃まで冷却し、次いで炭

酸ナトリウム (33.7 g、318 mmol) および二炭酸ジ-t e r t-ブチル (38 g、175 mmol) を加えた。室温で18時間攪拌後、その反応混合物を減圧下で濃縮した。その残渣を酢酸エチルに溶解し、その混合物をpHが約2となるまで、1.5 M 硫酸水素ナトリウム水溶液を用いて処理した。相分離し、有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液を用いて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮して、透明油状物の1-t e r t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-カルボン酸エチル (39.2 g、96%) を得た。

【0036】

1-t e r t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-カルボン酸エチル (39.2 g、152 mmol) のジエチルエーテル (600 mL) 溶液に、水素化アルミニウムリチウム (6.1 g、152 mmol) を数回に分けて注意深く加えた。添加が完結後、その反応混合物を1.5時間攪拌し、次いで、注意深く水でクエンチした。その反応混合物をジエチルエーテルおよび5 N 水酸化ナトリウムで分配した。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下で濃縮して、ろう状の固体 (約24 g) を得た。この固体をジエチルエーテルおよびヘキサンの混合物から結晶化させて、白色固体の1-t e r t-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシメチルピペリジン (11.7 g、36%) を得た。

【0037】

塩化オキサリル (1.8 mL、20.4 mmol) のジクロロメタン (180 mL) 溶液を-60℃まで冷却し、その後、ジメチルスルホキシド (2.9 mL、40.9 mmol) を加えた。約5分間攪拌後、1-t e r t-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシメチルピペリジン (4.0 g、18.6 mmol) のジクロロメタン溶液を加えた。20分間攪拌後、トリエチルアミン (12.9 mL、92.9 mmol) を加え、得られた溶液を室温まで昇温させ、その温度で約1時間攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルおよび飽和塩化ナトリウム水溶液で分配した。その有機相を5 N 塩酸および飽和塩化ナトリウム水溶液を用いて連続して洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で濃縮して、黄色油状物の標題化合物 (3.76 g、95%) を得た。

【0038】

製造例V

ナフタレン-2-ボロン酸

2-ブロモナフタレン (15 g、63.3 mmol) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液を-78℃まで冷却し、次いでn-ブチルリチウム (1.6M ヘキサン液) を加えた。約1.5時間攪拌後、トリイソプロピルボレート (19 mL、82.2 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) を滴下ろうとで加えた。その反応混合物を室温まで昇温させ、約18時間攪拌した。次いで、その反応混合物を酢酸エチルおよび2N 塩酸で分配した。相分離し、有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で濃縮した。残渣の固体をヘキサンに懸濁し、その混合物を音波処理した。次いで、その懸濁液をろ過して、白色固体の標題化合物 (8.3 g、76%) を得た。

【0039】

実施例1

4-(ナフター-1-イル)ピペリジン

1-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-(ナフター-1-イル)ピペリジン

1-ブロモナフタレン (10.0 g、42.2 mmol) のテトラヒドロフラン (180 mL) 溶液を-78℃まで冷却し、次いでこの溶液にs e c-ブチルリチウム (1.3M ヘキサン液) (48.7 mL、63.3 mmol) を加えた。約1.5時間攪拌後、1-ベンジルピペリジン-4-オン (8.2 mL、43.3 mmol) のテトラヒドロフラン (60 mL) 溶液を滴下し、得られた混合物を徐々に室温まで昇温させた。次いで、その反応液を2N 水酸化ナトリウムを加えることによってクエンチした。得られた混合物をジエチルエーテルで抽出した。その有機抽出液を合わせて、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧下で濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー精製 (0~2%のメタノールを含有するジクロロメタンを用いて溶出) に付した。生成物を含有する画分を合わせて、減圧下で濃縮して、白色発泡体の目的化合物 (4.34 g、32%) を得た。

【0040】

1-ベンジル-4-(ナフター-1-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

1-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-(ナフター-1-イル)ピペリジン (2.8 g、8.8 mmol) および p-トルエンスルホン酸 (3.36 g、17.6 mmol) のトルエン (50 mL) 混合物を約18時間加熱還流した。次いで、その反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルと2N 水酸化ナトリウムで分配した。相分離し、有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で濃縮して、橙色油状物の目的化合物 (2.47 g、94%) を得た。

【0041】

還元反応／水素添加反応

1-ベンジル-4-(ナフター-1-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (2.47 g、8.2 mmol) および、5%パラジウム-炭素のエタノール (60 mL) およびトリフルオロエタノール (15 mL) 混合物を、水素 (約1気圧) 下、室温で48時間攪拌した。その反応混合物をセライトのパッドを通してろ過し、そのろ液を減圧下で濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (5%メタノールおよび1%水酸化アンモニウムを含有したジクロロメタンを用いて溶出) に付した。生成物を含有する画分を合わせて、減圧下で濃縮して、黄褐色ろう状固体の標題化合物 (0.80 g、46%) を得た。

m. p. = 72~74°C。

MS (FD) : m/e = 211 (M⁺) 。

元素分析 (C₁₅H₁₇Nとして計算) 理論値 : C、85.26 ; H、8.11 ; N、6.63。実測値 : C、85.03 ; H、8.17 ; N、6.62。

【0042】

実施例2

4-(ナフター-2-イル)ピペリジン

2-ブロモナフタレン (6.0 g、29 mmol) を出発として、実質的に実施例1の記載に従って、標題化合物を製造した。

【0043】

実施例3

4-(6-ヒドロキシナフター-2-イル)ピペリジン

水素化カリウム（鉱油中、35重量%分散）（9.42 g、47.1 mmol）のテトラヒドロフラン（180 mL）混合物を0℃まで冷却し、次いで、6-ヒドロキシ-2-ナフタレン（10.0 g、48.8 mmol）の混合物を加え、その反応混合物を2時間攪拌した。次いで、その反応混合物を-78℃まで冷却し、次いで、tert-ブチルリチウム（1.7M ペンタン液）（58 mL、98.6 mmol）を加えた。得られた溶液を実施例1の記載に従って反応させて、黄褐色固体の標題化合物（0.156 g）を得た。

MS (FD) : $m/e = 227$ (M^+)。

【0044】

実施例4

4-(6-ナフター-2-イルオキシ)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン・ナトリウム水和物

1-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-(6-メトキシナフター-2-イル)ピペリジン

6-メトキシ-4-ブロモナフタレン（5.0 g、21.1 mmol）のテトラヒドロフラン（120 mL）溶液を第1に-78℃まで冷却し、次いで、tert-ブチルリチウム（1.7M ペンタン液）（27.3 mL、46.4 mmol）を加え、得られた溶液を約1.5時間攪拌した。この後、1-ベンジルピペリジン-4-オン（4.1 mL、22.1 mmol）のテトラヒドロフラン（30 mL）溶液を加え、その反応混合物を室温まで徐々に昇温させた。3時間後、その反応液を2N 水酸化ナトリウムを加えてクエンチした。得られた混合物をジエチルエーテルで抽出した。その有機抽出液を合わせて、飽和塩化ナトリウム水溶液を用いて洗浄し、減圧下で濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー精製（0～2%のメタノールを含有するジクロロメタンを用いて溶出）に付した。生成物を含有する画分を合わせて、減圧下で濃縮した。その残渣を酢酸エチルから結晶化させて、白色固体の目的化合物（4.62 g、63%）を得た。

【0045】

4-ヒドロキシ-4-(6-メトキシナフター-2-イル)ピペリジン

1-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-(6-メトキシナフター-2-イル)ピペリジン (1.0 g、2.9 mmol) および5%パラジウム-炭素のメタノール (20 mL) 混合物を、水素 (約1気圧) 下、室温で6時間攪拌させた。その反応混合物をセライトのパッドを通してろ過し、そのろ液を減圧下で濃縮して、白色発泡体の目的化合物 (0.64 g、96%) を得た。その物質の一部を分析用にシユウ酸塩に変換した。

m. p. = 213 ~ 215 °C。

MS (FD) : m/e = 257 (M⁺) 。

元素分析 (C₁₆H₁₉NO₂ - C₂H₂O₄として計算) : 理論値 : C、62.24 ; H、6.09 ; N、4.03。実測値 : C、62.17 ; H、6.05 ; N、3.87。

【0046】

脱水反応／脱メチル化反応

4-ヒドロキシ-4-(6-メトキシナフター-2-イル)ピペリジン (5.47 g、21 mmol) および48%臭素化水素酸 (8.4 mL、74 mmol) の酢酸混合物を、反応が完結するまで還流下攪拌した。その反応混合物を室温まで冷却し、次いで減圧下で濃縮した。その残渣を2N 水酸化ナトリウムで処理すると、固体が生成した。その懸濁液をろ過し、ろ過ケーキをトルエン、続いてジエチルエーテルで洗浄して灰色固体の標題化合物 (4.5 g、94%) を得た。

m. p. = 267 ~ 268 °C。

MS (FD) : m/e = 225 (M⁺) 。

元素分析 (C₁₅H₁₅NONa - 0.75 H₂Oとして計算) 理論値 : C、69.09 ; H、5.99 ; N、5.37。実測値 : C、69.35 ; H、6.06 ; N、5.31。

【0047】

実施例5

4-(6-メトキシナフター-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン・水和物

1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-4-(6-メトキシナフター-2-イル)ピペリジン

6-メトキシ-2-ブロモナフタレン (5.68 g、23.9 mmol) および 1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-オン (5.01 g、25.2 mmol) を出発として、本質的に実施例1に記載の方法によって、酢酸エチルおよびヘキサンの混合物から、白色固体の標題化合物 (6.15 g、72%) を回収した。

【0048】

脱水反応／脱保護反応

1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-4-(6-メトキシナフター-2-イル)ピペリジン (2.0 g、5.6 mmol) および p-トルエンスルホン酸 (3.41 g、17.9 mmol) のトルエン (60 mL) 混合物を、18時間加熱還流した。その反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルおよび2N水酸化ナトリウムで分配した。相分離し、その有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー精製 (10%メタノールを含有するジクロロメタンを用いて溶出) に付した。生成物を含有する画分を合わせて、減圧下で濃縮して黄褐色固体の標題化合物 (0.41 g) を得た。

MS (FD) : $m/e = 239 (M^+)$ 。

元素分析 ($C_{16}H_{17}NO - 0.25 H_2O$ として計算) 理論値 : C、78.87 ; H、7.23 ; N、5.74。実測値 : C、78.71 ; H、7.06 ; N、5.57。

【0049】

実施例6

4-(6-メトキシナフター-2-イル)ピペリジン

6-メトキシ-2-ブロモナフタレン (5.0 g、21.1 mmol) および 1-ベンジルピペリジン-4-オン (4.1 mL、21.1 mmol) を出発として、本質的に実施例1に記載の方法によって、白色固体の標題化合物を回収した。

m. p. = 123 ~ 125 °C。

MS (FD) : $m/e = 241$ (M^+)。

元素分析 ($C_{16}H_{19}NO$ として計算) 理論値 : C、79.63 ; H、7.94 ; N、5.80。実測値 : C、79.58 ; H、7.78 ; N、5.54。

【0050】

実施例7

4-(6-メチルナフター-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン
1-ベンジル-4-(6-ヒドロキシナフター-2-イル)-1,2,3,6-テトラ
ヒドロピリジン

1-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-(6-メトキシナフター-2-イル)ピペリジン (1.0 g、2.9 mmol) および48%臭化水素酸 (0.65 mL、5.8 mmol) の酢酸 (10 mL) 溶液を18時間加熱還流した。その反応混合物を室温まで冷却し、5N 水酸化ナトリウムを用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。その有機抽出液を合わせて、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で濃縮した。その残留固体を酢酸エチルとヘキサンの混合物に懸濁し、その懸濁液を音波処理した。次いで、その懸濁液をろ過して、灰色固体の目的化合物 (0.57 g、63%) を得た。

【0051】

1-ベンジル-4-(6-トリフルオロメタンスルホンオキシナフター-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

1-ベンジル-4-(6-ヒドロキシナフター-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (4.59 g、14.6 mmol) のピリジン (20 mL) 溶液を第1に0℃まで冷却し、次いでトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (2.9 mL、17.5 mmol) を滴下した。その反応混合物を室温で18時間攪拌し、次いで更にトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.2 mL) を加えた。反応が完結後、その反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルを用いて十分に抽出した。その有機相を合わせて、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー精製 (20%酢酸エチルを含有するヘキサンを用いて溶出) に付した。生成物を含有する画分を合わせて、減圧下で濃縮して、薄黄色油状物の目的化合物 (4.

97 g、76%)を得て、このものを冷蔵庫中で放置して固体化させた。

【0052】

1-ベンジル-4-(6-メチルナフター-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

1-ベンジル-4-(6-トリフルオロメタンスルホキシナフター-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (0.50 g、1.1 mmol) および(1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)メタン) ニッケル(II)クロリド (0.030 g、0.06 mmol) のジエチルエーテル (10 mL) 溶液を第1に0℃まで冷却し、次いで臭化メチルマグネシウム (3M ジエチルエーテル液) (0.74 mL、2.2 mmol) を加え、その反応混合物を室温で18時間攪拌した。更に、臭化メチルマグネシウム (1.11 mL、3.3 mmol) を加え、その反応液を室温で更に18時間攪拌した。次いで、その反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液を加えることによってクエンチした。得られた混合物を酢酸エチルを用いて十分に抽出した。その有機相を合わせて、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー精製 (5%酢酸エチルを含有するヘキサンを用いて溶出) に付した。生成物を含有する画分を合わせて、減圧下で濃縮して、ろう状固体の目的化合物 (0.244 g、70%) を得た。

MS (FD) : $m/e = 313 (M^+)$ 。

【0053】

脱ベンジル化反応

1-ベンジル-4-(6-メチルナフター-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (0.989 g、3.2 mmol) の1,2-ジクロロエタン (15 mL) 混合物を0℃まで冷却し、この混合物にクロロギ酸 α -クロロエチル (1.36 mL、12.6 mmol) を徐々に加えた。その反応混合物を室温まで徐々に昇温させ、還流下で約18時間攪拌した。その反応混合物を室温まで冷却し、次いで減圧下で濃縮した。その残渣をメタノール (40 mL) に溶解し、この溶液を還流下で4時間攪拌した。その混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。その残渣を酢酸エチル (100 mL) および2N 水酸化ナトリウム (50 mL)

L) で分配した。相分離し、その有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー精製 (9% 酢酸エチルを含有するヘキサンを用いて溶出) に付した。生成物を含有する画分を合わせて、減圧下で濃縮して、黄褐色固体の標題化合物 (0.439 g、63%) を得た。その一部を分析用に、シュウ酸塩に変換した。

m. p. = 206 ~ 209 °C。

MS (FD) : m/e = 223 (M⁺) 。

元素分析 (C₁₆H₁₇NO₂ - C₂H₂O₄ として計算) 理論値 : C、69.00 ; H、6.11 ; N、4.47。実測値 : C、69.11 ; H、6.23 ; N、4.58。

【0054】

実施例 8

4-(6-メチルナフター-2-イル)ピペリジン

1-ベンジル-4-(6-メトキシナフター-2-イル)ピペリジン

1-ベンジル-4-(6-メトキシナフター-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (2.92 g) および酸化白金 (0.3 g) のテトラヒドロフラン (50 mL) および酢酸エチル (50 mL) 混合物を、60 p s i の開始水素圧で、室温で16時間水素添加反応を行った。その反応混合物をろ過し、そのろ液を減圧下で濃縮して、白色固体の標題化合物 (2.71 g) を得た。

【0055】

1-ベンジル-4-(6-ヒドロキシナフター-2-イル)ピペリジン

1-ベンジル-4-(6-メトキシナフター-2-イル)ピペリジン (2.66 g、8.0 mmol) および48%臭化水素酸 (2.3 mL、20 mmol) の酢酸 (15 mL) 混合物を、還流下で約18時間攪拌した。その反応混合物を冷却し、次いで5N 水酸化ナトリウムを加えることによって中和した。その混合物を酢酸エチルを用いて十分に抽出し、その抽出液を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液を用いて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で濃縮した。その残渣をヘキサンおよび酢酸エチルの混合物に懸濁し、この懸濁液を音波処理した。次いで

、その懸濁液をろ過して、黄褐色固体の目的化合物（2.02 g、79%）を得た。

【0056】

1-ベンジル-4-(6-トリフルオロメタンスルホニルオキシナフター-2-イル)ピペリジン

1-ベンジル-4-(6-ヒドロキシナフター-2-イル)ピペリジン（2.02 g、6.4 mmol）を出発として、実質的に実施例7の方法によって、ろう状固体の目的化合物（1.69 g、59%）を製造した。

【0057】

1-ベンジル-4-(6-メチルナフター-2-イル)ピペリジン

1-ベンジル-4-(6-トリフルオロメタンスルホニルオキシナフター-2-イル)ピペリジン（0.800 g、1.8 mmol）を出発として、実質的に実施例7の方法によって、ろう状固体の目的化合物（0.400 g、71%）を製造した。

【0058】

水素化分解反応

1-ベンジル-4-(6-メチルナフター-2-イル)ピペリジン（0.385 g、1.2 mmol）を出発として、実質的に実施例1の方法によって、白色固体の標題化合物（0.136 g、49%）を製造した。

【0059】

実施例9

4-(6-エチルナフター-2-イル)ピペリジン

1-ベンジル-4-(6-ビニルナフター-2-イル)ピペリジン

1-ベンジル-4-(6-トリフルオロメタンスルホニルオキシナフター-2-イル)ピペリジン（0.839 g、1.9 mmol）および臭化ビニルマグネシウム（1M テトラヒドロフラン液）（3.73 mL、3.7 mmol）を出発として、実質的に実施例7の方法によって、ろう状白色固体の目的化合物（0.394 g、65%）を得た。

【0060】

還元反応／水素添加反応

1-ベンジル-4-(6-ビニルナフタ-2-イル)ピペリジン (0.349 g、1.2 mmol) を出発として、実質的に実施例1の方法によって、白色固体の標題化合物 (0.155 g、54%) を得た。

m. p. = 112 ~ 114 °C。

MS (FD) : m/e = 239 (M⁺) 。

【0061】

実施例10

シス-2-メチル-4-(ナフタ-2-イル)ピペリジン

トランス-2-メチル-4-(ナフタ-2-イル)ピペリジン

1-フェノキシカルボニル-2-メチル-4-(ナフタ-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

ナフタレン-2-ボロン酸 (5.46 g、31.8 mmol)、1-フェノキシカルボニル-2-メチル-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (8.28 g、22.7 mmol)、パラジウム(II)ジフェニルホスフィノフェロセニルクロリド (0.741 g、0.91 mmol) および塩化リチウム (2.88 g、68 mmol) の2M 炭酸ナトリウム水溶液 (25 mL) およびジメトキシエタン (96 mL) 混合物を約18時間加熱還流した。その反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルおよび飽和炭酸ナトリウム水溶液で希釈した。相分離し、有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー精製 (10%酢酸エチルを含有するヘキサンを用いて溶出) に付した。生成物を含有する画分を合わせて、減圧下で濃縮して、粘性油状物の標題化合物 (3.87 g、50%) を得た。

【0062】

シス-およびトランス-1-フェノキシカルボニル-2-メチル-4-(ナフタ-2-イル)ピペリジン

1-フェノキシカルボニル-2-メチル-4-(ナフタ-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (3.87 g、11.3 mmol) および触媒量の5

%パラジウム-炭素のメタノール (50 mL) 混合物を水素 (約1気圧) 下、室温で約18時間攪拌した。その反応混合物をセライトのパッドを通してろ過し、次いで減圧下で濃縮して、粘性油状物の目的化合物 (3.42 g、88%) を得た。

【0063】

脱保護反応およびシス-／トランス-異性体の分離

シス-およびトランス-1-フェノキシカルボニル-2-メチル-4-(ナフター-2-イル)ピペリジン (3.42 g、9.9 mmol) および水酸化カリウム (59 g) のイソプロパノール (75 mL) および水 (75 mL) 混合物を72時間、還流下で攪拌した。その反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈した。相分離し、有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー精製 (約17%メタノールを含有するジクロロメタンを用いて溶出) に付した。

【0064】

より速く溶出する異性体を含有する画分を合わせて、減圧下で濃縮し、油状物のシス-2-メチル-4-(ナフター-2-イル)ピペリジン (0.872 g、39%) を得た。その一部を分析用に、シュウ酸塩に変換した。

m. p. = 257 ~ 259°C。

MS (FD) : m/e = 225 (M⁺) 。

【0065】

より遅く溶出する異性体を含有する画分を合わせて、減圧下で濃縮して、油状物のトランス-2-メチル-4-(ナフター-2-イル)ピペリジン (0.368 g、16%) を得た。その一部を分析用に、シュウ酸塩に変換した。

MS (FD) : m/e = 225 (M⁺) 。

【0066】

実施例11

2-メチル-4-(6-メトキシナフター-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

1-フェノキシカルボニル-2-メチル-4-(6-メトキシナフター-2-イル)

1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン

6-メトキシナフタレン-2-ボロン酸 (3.72 g、18.4 mmol) および1-フェノキシカルボニル-2-メチル-4-トリフルオロメタンスルホンイルオキシ-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン (5.60 g、15.3 mmol) を出発として、実質的に実施例10の記載に従って、目的化合物 (4.0 g、70%) を製造した。

【0067】

脱保護反応

1-フェノキシカルボニル-2-メチル-4-(6-メトキシナフタ-2-イル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン (3.82 g、10.3 mmol) を出発として、実質的に実施例10の記載に従って、薄黄褐色固体の標題化合物 (1.74 g、67%) を製造した。

【0068】

実施例12

2-エチル-4-(ナフタ-2-イル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン
1-フェノキシカルボニル-2-エチル-4-(ナフタ-2-イル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン

ナフタレン-2-ボロン酸 (3.62 g、21.1 mmol) および1-フェノキシカルボニル-2-エチル-4-トリフルオロメタンスルホンイルオキシ-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン (5.70 g、15.0 mmol) を出発として、実質的に実施例11の記載に従って、目的化合物 (4.04 g、75%) を得た。

【0069】

脱保護反応

1-フェノキシカルボニル-2-メチル-4-(ナフタ-2-イル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン (4.04 g、11.3 mmol) を出発として、実質的に実施例11の記載に従って、油状固体の標題化合物 (1.41 g、52%) を製造した。

【0070】

実施例13

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(ナフタ-2-イル)メチルピペリジン
1-tert-ブトキシカルボニル-4-(α -(ナフタ-1-イル)- α -(ヒドロキシ)メチル)ピペリジン

2-ブロモナフタレン (2.0 g、9.8 mmol) および 1-tert-ブトキシカルボニル-4-ホルミルピペリジン (2.16 g、10.1 mmol) を出発として、実質的に実施例1の記載に従って、オフホワイト色固体の目的化合物 (1.9 g、58%) を製造した。

【0071】

脱ヒドロキシ化反応／脱保護反応

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(α -(ナフタ-2-イル)- α -(ヒドロキシ)メチル)ピペリジン (1.9 g、5.6 mmol)、トリエチルシラン (2.2 mL、13.9 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (15 mL) の混合物を室温で約2時間攪拌した。その反応混合物を減圧下で濃縮し、その残渣を酢酸エチルおよび5N 塩酸で分配した。その水相を2倍量の酢酸エチルで抽出した。残りの水相を5N 水酸化ナトリウムを加えることによって塩基性とし、次いで酢酸エチルを用いて抽出した。これら酢酸エチル抽出液を合わせて、飽和塩化ナトリウム水溶液を用いて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー精製 (約17%メタノールを含有するジクロロメタンを用いて溶出) に付した。生成物を含有する画分を合わせて、減圧下で濃縮して、白色ろう状固体の標題化合物 (0.862 g、69%) を得た。

【0072】

生成物の一部を分析用に、シュウ酸塩に変換した。

m. p. = 186°C.

MS (FD) : m/e = 225 (M^+) 。

元素分析 ($C_{16}H_{19}N-C_2H_2O_4$ として計算) 理論値 : C、68.55 ; H、6.71 ; N、4.44。実測値 : C、68.49 ; H、6.71 ; N、4.26。

【0073】

実施例14

4-(キノリン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン
1-tert-ブトキシカルボニル-4-(キノリン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

2-クロロキノリン (0.800 g、4.9 mmol)、1-tert-ブトキシ-4-トリフルオロメタンシルホニルオキシ-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (1.62 g、4.9 mmol)、ヘキサメチルニスズ (1.75 g、4.9 mmol)、無水塩化リチウム (0.622 g、14.7 mmol) およびテトラキス[トリフェニルホスフィン]パラジウム(0) (0.283 g、0.24 mmol) のジオキサン混合物を、還流下で約16時間撹拌した。その反応混合物を室温まで冷却し、次いで飽和フッ化カリウム水溶液に注いだ。次いで、その混合物を酢酸エチルで希釈し、約2時間撹拌した。相分離し、その有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー精製 (約6%酢酸エチルを含有するヘキサンを用いて溶出) に付した。生成物を含有する画分を合わせて、減圧下で濃縮して、薄黄色油状物の目的化合物 (0.632 g) を得た。

【0074】

脱保護反応

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(キノリン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (0.632 g、2.0 mmol)、トリフルオロ酢酸 (5 mL)、チオフェノール (1滴) およびジクロロメタン (5 mL) の混合物を室温で約5時間撹拌した。その反応混合物を減圧下で濃縮し、その残渣を酢酸エチルおよび2N 水酸化ナトリウムで分配した。相分離し、その有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で濃縮して、薄黄色ろうの標題化合物 (0.268 g、63%) を得た。

【0075】

その一部を、分析用にシュウ酸塩に変換した。

MS (FD) : m/e = 210 (M⁺) 。

元素分析 (C₁₄H₁₄N₂・C₂H₂O₄として計算) 理論値 : C、63.99 ; H

、5.37 ; N、9.33。実測値 : C、64.13 ; H、5.60 ; N、9.57

。

【0076】

実施例15

4-(4-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

2,4-ジクロロベンゾチアゾール (2.0 g、10 mmol) および 1-tert-ブトキシ-4-トリフルオロエタンスルホニルオキシ-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (3.58 g、10.8 mmol) の出発として、実質的に実施例14の記載の方法によって、薄黄色ろう状固体の目的化合物 (2.16 g、63%) を製造した。

m. p. = 98 ~ 101°C。

元素分析 (C₁₇H₁₉N₂O₂SCl として計算) 理論値 : C、58.20 ; H、5.46 ; N、7.98。実測値 : C、58.43 ; H、5.55 ; N、8.01。

【0077】

脱保護反応

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (0.805 g、2.3 mmol) を出発として、実質的に実施例14に記載の方法によって、オフホワイト色固体の標題化合物 (0.497 g、86%) を製造した。

m. p. = 112 - 114°C。

MS (FD) : m/e = 250 (M⁺) 。

元素分析 (C₁₂H₁₁N₂SCl として計算) 理論値 : C、57.48 ; H、4.42 ; N、11.17。実測値 : C、57.78 ; H、4.48 ; N、11.04。

【0078】

実施例16

4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピ

リジン

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

2,6-ジクロロベンゾチアゾール (2.0 g、10 mmol) および 1-tert-ブトキシ-4-トリフルオロエタンスルホンオキシ-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (3.91 g、11.8 mmol) の出発として、実質的に実施例14の記載の方法によって、ろう状固体の目的化合物 (1.77 g、51%) を製造した。

元素分析 ($C_{17}H_{19}N_2O_2SCl$ として計算) 理論値: C、58.20; H、5.46; N、7.98。実測値: C、57.90; H、5.48; N、8.01。

【0079】

脱保護反応

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (0.408 g、1.2 mmol) を出発として、実質的に実施例14に記載の方法によって、オフホワイト色固体の標題化合物 (0.158 g、54%) を製造した。

m. p. = 125°C。

MS (FD) : $m/e = 250$ (M^+)。

元素分析 ($C_{12}H_{11}N_2SCl$ として計算) 理論値: C、57.48; H、4.42; N、11.17。実測値: C、57.19; H、4.63; N、11.01。

【0080】

実施例17

4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (0.939 g、2.7 mmol) および触媒量の酸化白金のメタノール (20 mL) 混合物を水素 (1気圧) 下、室温で約3時間攪拌した。その反応混合物を減圧下で濃縮し、その残渣を最小量

の酢酸エチルに溶解し、その混合物をフラッシュシリカゲルのベッド（ヘキサン：酢酸エチル（1：1）を用いて溶出）を通してろ過した。そのろ液を減圧下で濃縮して、薄黄褐色油状物の目的化合物（0.663 g、70%）を得た。

【0081】

脱保護反応

1-t e r t-ブトキシカルボニル-4-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン（0.663 g、1.9 mmol）を出発として、実質的に実施例14のに記載の方法に従って、オフホワイト色固体の標題化合物（0.263 g、55%）を回収した。

m. p. = 115 - 117 °C.

MS (FD) : m/e = 252 (M⁺).

元素分析 (C₁₂H₁₃N₂SCl - 0.5 H₂Oとして計算) 理論値 : C、55.06 ; H、5.39 ; N、10.70。実測値 : C、55.27 ; H、5.11 ; N、10.77。

【0082】

実施例18

シス-およびトランス-2-エチル-4-(ナフター-2-イル)ピペリジン 2-エチル-4-(ナフター-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン（1.41 g、5.9 mmol）を出発として、本質的に実施例10の記載に従って、標題化合物を単離した。

【0083】

シス-2-エチル-4-(ナフター-2-イル)ピペリジン

より速く溶出する異性体を含有する画分を合わせて、減圧下で濃縮して、シス-異性体（0.392 g、28%）を得た。その一部をシュウ酸塩に変換した。

m. p. = 186 °C.

MS (FD) : m/e = 239 (M⁺).

【0084】

トランス-2-エチル-4-(ナフター-2-イル)ピペリジン

より遅く溶出する異性体を含有する画分を合わせて、減圧下で濃縮して、トラ

シス-異性体 (0.387 g、27%) を得た。その一部をシュウ酸塩に変換した。

MS (FD) : $m/e = 239$ (M^+)。

【0085】

実施例19

シス-およびトランス-2-メチル-4-(6-メトキシナフター-2-イル)ピペリジン

2-メチル-4-(6-メトキシナフター-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (1.74 g、6.9 mmol) を出発として、本質的に実施例18の記載に従って、標題化合物を単離した。

【0086】

シス-2-メチル-4-(6-メトキシナフター-2-イル)ピペリジン

より速く溶出する異性体を画有する画分を合わせて、減圧下で濃縮して、ろ状固体のシス-異性体 (0.636 g、36%) を得た。

m. p. = 257–259°C。

MS (FD) : $m/e = 255$ (M^+)。

【0087】

トランス-2-メチル-4-(6-メトキシナフター-2-イル)ピペリジン

より遅く溶出する異性体を画有する画分を合わせて、減圧下で濃縮して、トランス-異性体 (0.717 g、41%) を得た。その一部をシュウ酸塩に変換した。

m. p. = 183–185°C。

MS (FD) : $m/e = 255$ (M^+)。

【0088】

実施例20

シス-およびトランス-2-メチル-4-(ベンゾフラ-2-イル)ピペリジン

1-フェノキシカルボニル-2-メチル-4-(ベンゾフラ-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

ベンゾフラン-2-ボロン酸 (2.02 g、12.5 mmol)、1-フェノキ

シカルボニル-2-メチル-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (3.5 g、9.6 mmol)、テトラキス[トリフェニルホスフィン]パラジウム(0) (0.443 g、0.38 mmol) および塩化リチウム (1.22 g、28.8 mmol) のジメトキシエタン (55 mL) および2M 炭酸ナトリウム水溶液 (15 mL) 混合物を、約18時間還流下で撹拌した。その反応混合物を室温まで冷却し、次いで酢酸エチルおよび炭酸ナトリウム水溶液で分配した。相分離し、その有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下で濃縮した。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー精製 (10%酢酸エチルを含有するヘキサンを用いて溶出) に付した。生成物を含有する画分を合わせて、減圧下で濃縮して、薄黄色油状物の目的化合物 (2.87 g、90%) を得た。

【0089】

シス-およびトランス-1-フェノキシカルボニル-2-メチル-4-(ベンゾフラ-2-イル)ピペリジン

1-フェノキシカルボニル-2-メチル-4-(ベンゾフラ-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (1.73 g、5.2 mmol) を出発として、実質的に実施例10に記載の方法によって、粘性油状物の目的化合物 (1.19 g、68%) を製造した。

【0090】

脱保護反応およびシス-／トランス-異性体の分離

シス-およびトランス-1-フェノキシカルボニル-2-メチル-4-(ベンゾフラ-2-イル)ピペリジン (0.99 g、3.0 mmol) を出発として、本質的に実施例10の記載に従って、標題化合物を製造した。

【0091】

より速く溶出する異性体を含有する画分を合わせて、減圧下で濃縮して、油状物のシス-2-メチル-4-(ベンゾフラ-2-イル)ピペリジン (0.199 g、31%) を得た。

【0092】

より遅く溶出する異性体を含有する画分を合わせて、減圧下で濃縮して、油状

物のトランス-2-メチル-4-(ベンゾフラ-2-イル)ピペリジン (0.170 g、27%) を得た。

MS (FD) : $m/e = 215$ (M^+)。

【0093】

実施例 21

シス-およびトランス-2-メチル-4-(4-フルオロベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン

1-tert-ブトキシカルボニル-2-メチル-4-(4-フルオロベンゾチアゾール-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

2-クロロ-4-フルオロベンゾチアゾール (1.0 g、5.4 mmol) および 1-tert-ブトキシカルボニル-2-メチル-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (2.0 g、5.66 mmol) を出発として、実質的に実施例 14 に記載の方法によって、黄色アモルファス状固体の目的化合物 (1.2 g、72%) を製造した。

MS (FD) : $m/e = 349$ ($M+1$)。

元素分析 ($C_{18}H_{21}N_2O_2SF$ として計算) 理論値 : C、62.05 ; H、6.07 ; N、8.04。実測値 : C、61.88 ; H、5.86 ; N、8.01。

【0094】

脱保護反応

1-tert-ブトキシカルボニル-2-メチル-4-(4-フルオロベンゾチアゾール-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (1.2 g、3.8 mmol) を出発として、実質的に実施例 14 に記載の方法によって、黄色油状物の 2-メチル-4-(4-フルオロベンゾチアゾール-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (0.79 g、84%) を製造した。

MS (FD) : $m/e = 249$ ($M+1$)。

元素分析 ($C_{13}H_{13}N_2SF \cdot 0.2H_2O$ として計算) 理論値 : C、61.98 ; H、5.36 ; N、11.12。実測値 : C、62.36 ; H、5.43 ; N、11.33。

【0095】

還元反応

2-メチル-4-(4-フルオロベンゾチアゾール-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (0.69 g、3.0 mmol) および酸化白金 (0.03 g) のエタノール (20 mL) 混合物を、室温で20時間水素添加反応 (1 気圧) を行った。その反応混合物をろ過し、そのろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を実質的に実施例10の記載に従って、シリカゲルクロマトグラフィー精製に付した。

【0096】

より速く溶出する異性体を含有する画分を合わせて、減圧下で濃縮して、シス-2-メチル-4-(4-フルオロベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン (0.27 g、34%) を得た。

MS (FD) : $m/e = 251$ ($M+1$) 。

【0097】

より遅く溶出する異性体を含有する画分を合わせて、減圧下で濃縮して、トランス-2-メチル-4-(4-フルオロベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン (0.24 g、31%) を得た。

MS (FD) : $m/e = 251$ ($M+1$) 。

元素分析 ($C_{13}H_{15}N_2SF \cdot H_2O$ として計算) 理論値 : C、58.18 ; H、6.39 ; N、10.44。実測値 : C、58.57 ; H、6.38 ; N、10.10。

【0098】

実施例22

シス-およびトランス-2-メチル-4-(4-メチルベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン

1-tert-ブトキシカルボニル-2-メチル-4-(4-メチルベンゾチアゾール-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

2-クロロ-4-メチルベンゾチアゾール (1.0 g、5.7 mmol) を出発として、実質的に実施例14に記載の方法によって、黄色アモルファス状固体の目的化合物 (1.3 g、66%) を製造した。

MS (FD) : $m/e = 345$ ($M+1$)。

元素分析 ($C_{19}H_{24}N_2O_2S$ として計算) 理論値 : C、66.25 ; H、7.02 ; N、8.13。実測値 : C、66.13 ; H、7.19 ; N、8.12。

【0099】

脱保護反応

1-t e r t-ブトキシカルボニル-2-メチル-(4-メチルベンゾチゾール-2-イル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン (1.3 g、3.8 mmol) を出発として、実質的に実施例14に記載の方法によって、黄色油状物の2-メチル-4-(4-メチルベンゾチアゾール-2-イル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン (0.74 g、85%) を製造した。

MS (FD) : $m/e = 245$ ($M+1$)。

元素分析 ($C_{14}H_{16}N_2S$ として計算) 理論値 : C、68.81 ; H、6.60 ; N、11.46。実測値 : C、68.60 ; H、6.56 ; N、11.26。

【0100】

還元反応

2-エチル-4-(4-メチルベンゾチアゾール-2-イル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン (0.72 g、2.9 mmol) および酸化白金 (0.7 g) のエタノール (25 ml) 混合物を、室温で20時間水素添加反応 (1気圧) を行った。その反応混合物をろ過し、そのろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を本質的に実施例10の記載に従って、シリカゲルクロマトグラフィー精製に付した。

【0101】

より速く溶出する異性体を含有する画分を合わせて、減圧下で濃縮して、シス-2-メチル-4-(4-メチルベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン (0.19 g、27%) を得た。

MS (FD) : $m/e = 246$ (M^+)。

元素分析 ($C_{14}H_{18}N_2S$ として計算) 理論値 : C、68.25 ; H、7.36 ; N、11.37。実測値 : C、68.45 ; H、7.60 ; N、11.48。

【0102】

より遅く溶出する異性体を含むする画分を合わせて、減圧下で濃縮して、トランス-2-メチル-4-(4-メチルベンゾチアゾール-2-イル)ピペリジン (0.13 g、18%) を得た。

MS (FD) : $m/e = 247$ (M+1)。

元素分析 ($C_{14}H_{18}N_2S$ として計算) 理論値 : C、68.25 ; H、7.36 ; N、11.37。実測値 : C、68.26 ; H、7.57 ; N、11.45。

【0103】

セロトニンの再取り込みを阻害する式 I の化合物の有効性は、パロキセチン (paroxetine) 結合アッセイによって測定されたが、この有用性については Wang (Wong) らによる Neuropsychopharmacology, 8, 23-33 (1993) に記載されている。ラット大脳由来のシナプトソームの組織標本は、断頭によって殺害した 100 ~ 150 g のスプレーグードーリーラットの脳から調製した。その大脳皮質を、9 容量の培地 (0.32 M スクロースおよび 20 μ M グルコースを含有) 中でホモジナイズした。50 容量の冷反応培地 (50 μ M 塩化ナトリウム、50 μ M 塩化カリウム、pH 7.4) 中でホモジナイズし、10 分間遠心分離 (50,000 g) することによって、遠心分離後、その組織標本を再び懸濁した。その操作を 2 回繰り返し、2 番目と 3 番目の洗浄の間に、37°C で 10 分間インキュベートした。得られたペレットを使用するまで、-70°C で保存した。³H-パロキセチンの 5-HT 取り込み部位への結合は、2 mL の反応培地 (適当な薬物濃度、0.1 nM の ³H-パロキセチン、および大脳皮質膜 (50 μ g タンパク質/試験管) を含む) 中で行った。その試料を 37°C で 30 分間インキュベートし ; 1 μ M のフルオロキセチンを含有する試料を、³H-パロキセチンの非特異的結合を測定するのに使用した。インキュベート後、その試験管を使用前の 1 時間、0.05% のポリエチレンイミンに浸したワットマン GF/B フィルター (登録商標) を通してろ過し、約 4 mL の冷トリスバッファ (pH 7.4) を加え、吸引し、その試験管を更に 3 回すすぐことにより細胞ハーベスターを使用した。次いで、そのフィルターをシンチレーションバイアル (10 mL のシンチレーション液を含有) に置き、その放射能を液体シンチレーション分光計によって測定した。

【0104】

式Iの代表的な化合物を上記方法によって調べた結果は強力な再取り込み活性を示し、ある場合には低ナノモルの値域で活性を示した。

【0105】

直前に記載した薬理活性は、本明細書に記載の化合物の医薬的用途のための機構上の基礎を提供するものである。多数の医薬的用途を以下に記載する。

【0106】

本明細書中、処置するヒトまたは動物は「被験者」と記載し、最も好ましい被験者はヒトであると理解される。しかしながら、ヒトでない動物における中枢神経系の有害な病気の研究は始まったばかりであり、それら処置の数例がやっと用いられるようになったことに注意すべきである。例えば、フルオキセチン、およびおそらく他のセロトニン再取り込みインヒビターは、コンパニオン動物（例えば、イヌ）における行動上の問題などの処置について使用されつつある。従って、ヒトでない動物における本発明の化合物の使用も意図される。他の動物についての用量範囲は、必然的にヒトに投与する用量とは全く異なっており、従って以下のタバコ禁断の項に記載の用量範囲は計算し直さなければいけない。例えば、小型のイヌは典型的なヒトの大きさのわずか10分の1であるので、従ってずっと少ない用量で用いることが必要とされる。あるヒトでない動物についての有効量の決定は以下のヒトの場合の記載と同じ方法で行われるが、獣医はそれらの決定に十分に慣れている。

【0107】

更に、セロトニン再取り込みの阻害における式Iの化合物の活性はセロトニン再取り込みの阻害方法を提供するものであり、その方法はそれらの処置が必要な被験者に有効量のその式の化合物を投与することを含む。セロトニンの再取り込みを阻害する薬物の投与によって、多数の生理学的な利益および治療学的な利益が得られることは現在では知られている。フルオキセチンをそのリーダーとする種類の薬物を用いた鬱病の処置は、過去10年間の中でおそらく医学上の最大の成功となった。式Iの化合物を投与することによって行う多数の他の処置方法を、以下に詳述する。重ねて、化合物の、セロトニン再取り込み阻害の有効量、ま

たは再取り込み阻害による具体的な治療方法についての有効量は、以下の喫煙禁断の見だしに記載の方法で測定する。

【0108】

多くの形の鬱病が、最近、一般社会で以前より目立ってきている。それは、今では非常に有害な病気であると認められており、人口のうち驚くほど大きい部分を苦しめている。自殺は鬱病の最も厳しい症状であるが、そこまでひどく苦しんでいるわけではないが何百万人という人が悲嘆し、あまり元氣なくまたは完全に元氣なく生活しており、彼等の苦痛によって家族をも苦しませている。フルオキセチンの導入は鬱病の処置におけるブレイクスルーであり、鬱病は現在、わずか10年前よりもずっと診断され、処置されやすくなった。デュロキセチン (Duloxetine) は鬱病の処置の臨床トライアル段階にあり、その目的での市販薬物となるであろう。

【0109】

鬱病は、他の疾患および病気に関連するか、またはそれら他の病気によって生じることが多い。例えば、パーキンソン病、HIV、アルツハイマー病、アナボリックステロイドの乱用と関連する。鬱病は、物質乱用に関連したり、或いは頭部の損傷、精神異常もしくは卒中から生じたり、またはそれらと組合わさって生じる行動上の問題とも関連し得る。あらゆる形の鬱病が、本発明の補助的療法および組成物を用いた処置の好ましい標的である。

【0110】

強迫観念的疾患は非常に多様な程度および症状で現われ、それは罹患者が不必要な儀典行動を行うのを制御できない衝動に一般的に関連している。合理的な必要性または理論的根拠以上に手に入れ、命令し、洗淨するなどの行動は、該疾患の外面的な特徴である。ひどく苦しんでいる被験者は、該疾患より要求される儀典行動を行う以外になにも行うことができないことがあり得る。フルオキセチンは、米国および他の国々において、強迫観念的疾患の処置のために許可され、有効であると分かっている。

【0111】

肥満はアメリカの人口で多い病気である。フルオキセチンは、肥満した被験者

の体重を減少させることが可能であり、合わせて循環性の病気および心臓性の病気に対する利益、並びに一般の安寧および活力を得られることがわかっている。

【0112】

本発明の処置方法は、以下に示す多数の他の疾患、障害および病気を処置するのにも有用である。多くの場合、本明細書に記載する疾患は、International Classification of Diseases, 9版 (ICD) またはDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 改訂第3版 (米国精神医学協会 (American Psychiatric Association) により発行) (DSM) に分類されている。それらの場合におけるICDまたはDSMコード番号を、読者の便宜のために以下に示す。

【0113】

鬱病、ICD 296.2&296.3、DSM 296、294.80、293.81、293.82、293.83、310.10、318.00、317.00

偏頭痛

痛み (具体的にはニューロパシーの痛み)

過食症、ICD 307.51、DSM 307.51

月経前症候群または晩期黄体期症候群、DSM 307.90

アルコール中毒症、ICD 305.0、DSM 305.00 & 303.90

タバコ乱用、ICD 305.1、DSM 305.10 & 292.00

パニック異常症、ICD 300.01、DSM 300.01 & 300.21

不安、ICD 300.02、DSM 300.00

脳外傷後症候群、DSM 309.89

健忘症、DSM 294.00

加齢による痴呆、ICD 290

社会恐怖症、ICD 300.23、DSM 300.23

注意不足活動亢進症、ICD 314.0

分裂行動障害、ICD 312

欲求制御異常症、ICD 312、DSM 312.39 & 312.34

境界性人格障害、ICD 301.83、DSM 301.83

慢性疲労症候群

早漏、DSM 302.75

勃起不全、DSM 302.72

神経性食欲不振、ICD 307.1、DSM 307.10

睡眠異常症、ICD 307.4

自閉症

無言症

抜毛癖

【0114】

本発明の方法で使用する化合物をいずれの製剤化も行わずに、直接に投与することも可能であるが、それら化合物は通常、医薬的に許容し得る賦形剤および少なくとも1つの活性成分を含む医薬組成物の形態で投与する。これらの組成物は経口、直腸、経皮、皮下、静脈内、筋肉内および鼻腔内を含む様々なルートで投与可能である。本発明の方法で使用する多数の化合物が、注射用組成物および経口用組成物の両方で有用である。それらの組成物は医薬分野でよく知られた方法で製造され、少なくとも1つの活性化合物を含む。例えば、REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (16版、1980) を参照。

【0115】

本発明で使用する組成物を製造する場合、活性成分を通常賦形剤と混合し、賦形剤により希釈するか、またはカプセル剤、サッシェ、紙剤もしくは他の容器の形態をとり得る担体中に封入する。賦形剤が希釈剤として機能する場合、活性成分のビヒクル、担体または媒質として作用する、固体、半固体または液体の材料であり得る。したがって、それら組成物は錠剤、丸剤、散剤、トローチ剤、サッシェ、カシエ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤、エアロゾル剤（固体または液体媒質として）、軟膏（例えば、10重量%までの活性化合物を含有）、軟カプセル剤および硬カプセル剤、坐剤、滅菌した注射可能な液剤、および滅菌したパッケージ散剤の形態をとり得る。

【0116】

製剤を製造する場合、他の成分と混合する前に、適当な粒子サイズを得るために活性化合物を粉砕する必要がある。活性化合物が実質的に不溶であるならば、

通常は粒子サイズを200メッシュより小さくなるように粉碎する。活性化合物が実質的に水溶性であるならば、通常は粒子サイズを粉碎によって調節し、製剤中の実質的に均一な分布（例えば約40メッシュ）を得る。

【0117】

適当な賦形剤の例は、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアガム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカントガム、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ剤およびメチルセルロースを含む。製剤は、加えて湿潤剤（例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよび鉱油）；湿性剤；乳化剤および懸濁化剤；保存剤（例えば、ヒドロキシ安息香酸メチルおよびプロピル）；甘味剤；および芳香剤を含んでもよい。患者に投与後に、活性成分の速い、持続したまたは遅延した放出を供するために、本発明の組成物を当該分野で知られた方法を用いて製剤化してもよい。

【0118】

組成物は約0.05～約100mg、より通常では約1.0～約30mgの活性成分を含有する各用量を、単位用量形態で製剤化するのが好ましい。語句「単位用量形態」とは、単一用量としてヒト被験者および他の哺乳動物に適当な、物理的に別個な（discrete）単位を言い、各単位は適当な医薬賦形剤と共に、目的の治療効果を生み出すように計算された、予め決定した量の活性物質を含有する。

【0119】

活性化合物は一般的に広範囲の用量にわたって有効である。例えば、1日当りの用量は、通常約0.01～約30mg/kgの範囲である。成人のヒトを処置する場合、1回の服用であるかまたは数回に分けた服用での、約0.1～約15mg/kg/日の範囲が特に好ましい。しかしながら、実際投与される化合物の量は、関連する状況（処置されるべき症状、選択した投与経路、投与する実際の化合物、個々の患者の年齢、体重および応答、患者の症状の重度などを含む）を考慮して、医師によって決定されるものであり、従って上記の用量の範囲は本発明の範囲を限定することを意図するものではないと理解される。ある場合には、上記の範囲の下限より低い用量レベルがより十分である一方で、別の場合には、

より一層多量の用量がいずれの有害な副作用も引き起こさずに使用可能である。但し、それら多量の用量は、1日中投与するために、当初に数個の少量の用量に分けておく。

【0120】

製剤例1

以下の成分を含有する硬カプセル剤を製造する。

【表1】

	量
成分	(mg / カプセル剤)
実施例20の化合物	30.0
デンプン	305.0
ステアリン酸マグネシウム	5.0

【0121】

上記成分を混合し、340mg量の硬カプセルに充填する。

【0122】

本発明の方法で使用する他の好ましい製剤は、経皮デリバリー手段（「パッチ」）を使用するものである。それら経皮パッチは、本発明の化合物を連続的にまたは非連続的にコントロールされた量だけ与えるように使用することができる。医薬品のデリバリーのために経皮パッチを構築し、またそれを使用することは当分野でよく知られている。例えば、米国特許第5,023,252号（1991年、6月11日発行）（これは本明細書の一部を構成する）を参照。それらパッチは医薬品を連続的に、拍動的に、または必要時運搬するよう構築され得る。

【0123】

時に、医薬組成物を脳に直接的または間接的に導入することが望まれたり、または必要とされる。直接的な技法としては、通常、薬物運搬カテーテルを血管-脳関門を迂回するために、宿主の脳室系に設置することを含む。体内の特定の解剖領域に生物学的因子を輸送するために使用するそれら移植可能な運搬システムの一つが、米国特許第5,011,472号（1991年、4月30日発行）（これは本明細書の

一部を構成する)に記載されている。

【0124】

間接的な技術が一般的に好ましいが、このものは通常、親水性の薬物を脂質に可溶な薬物またはプロドラッグに変換することによって薬物を潜在化させるための組成物の製剤化を含む。潜在化は一般に、薬物をいっそう脂質に可溶にするために、および血管-脳関門を通過して輸送しやすくするために、薬物上のヒドロキシ、カルボニル、スルフェートおよび一級アミン基をブロックすることで達成される。別法として、親水性薬物の運搬は、血管-脳関門を一時的に開くことが可能な高張性溶液の動脈内注射によって増大させることも可能である。

【0125】

本発明の方法によって使用する化合物の投与に使用する製剤の種類は、使用するある特定の化合物、投与経路およびその化合物から望まれる薬物動態プロファイルの種類、並びに患者の状態によって決定され得る。

【國際調查報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US99/12473

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(6) :Please See Extra Sheet. US CL :Please See Extra Sheet. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : Please See Extra Sheet. Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS--structure APS--image DIALOG--serotonin reuptake		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3,890,441 A (SCHENKER et al.) 17 June 1975, whole article	1-7
X --- Y	US 4,246,268 A (CARR) 20 January 1981, col. 6 line 66-col. 7 line 7, col. 11 formulas	1-3 --- 5-7
X	US 4,284,638 A (WALDMEIER et al.) 18 August 1981, whole article	1-7
X	US 4,600,719 A (SCHENKER et al.) 15 July 1986 whole article	1-7
X --- Y	US 4,670,447 A (STRUPCZEWSKI) 02 June 1987, see whole article especially col. 18 formula 22a and col. 20, table 1, compound 1, 3, 8.	1-3 --- 5-7
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier documents published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 29 JULY 1999		Date of mailing of the international search report 10 SEP 1999
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer CELIA CHANG Telephone No. (703) 308-1235

Form PCT/ISA/210 (second sheet)(July 1992)*

BEST AVAILABLE COPY

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US99/12473

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5,196,425 A (VANDENBERK et al.) 23 May 1993, col. 3, formula III	1-3
X	US 5,292,761 A (LAVIELLE et al) 08 March 1994, col. 21-24, table 1 compound 1-3, 7-11	1-3, 5-7
---		-----
Y		1-3, 5-7
X	US 5,472,966 A (SLOAN et al.) 12 December 1995, col. 23-24, formula XA, XB and X and col. 6 examples 1-3	1-3
---		-----
Y		5-7
X	CH 613,452 A5 (CIBA-GEIGY AG) 28 September 1979, see whole article	1-7
X	DATABASE CAS: UNIVERSITY CALIFORNIA (SAN FRANCISCO CA. USA.), 116:101623 TAN et al. 'Differences in substrate specificities of monoamine oxidase A from human liver and placenta, see RN 139265-33-1	1-3
---		-----
Y		1-7
X	DATABASE CAS: RHONE-POULENC, (FRANCE), 115:232233 GUEREMY et al. 'Preparation and formulation of 2-4-indolylmethyl piperidinoethylnaphtho- isothiazole-1,1-dioxides and analogs as serotonin reuptake inhibitors' see RN 136701-92-3	1-3

BEST AVAILABLE COPY

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US99/12473

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:
IPC (6):

IPC6— A61K 31/435; 31/445; 31/47
C07D 211/06; 215/02; 215/04; 217/00; 411/04; 411/06; 413/04; 413/06

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:
US CL :

514/ 277, 307, 314, 319, 320, 321, 322, 339; 546/139, 144, 148, 152, 167, 196, 198, 199, 205, 270.1,
270.4, 271.1, 271.7, 272.1, 273.4, 275.7, 348

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched
Classification System: U.S.

514/ 277, 307, 314, 319, 320, 321, 322, 339; 546/139, 144, 148, 152, 167, 196, 198, 199, 205, 270.1,
270.4, 271.1, 271.7, 272.1, 273.4, 275.7, 348

BEST AVAILABLE COPY

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
A 6 1 K 31/454		A 6 1 K 31/454	
31/4709		31/4709	
31/4725		31/4725	
A 6 1 P 3/04		A 6 1 P 3/04	
15/10		15/10	
25/00		25/00	
25/06		25/06	
25/14		25/14	
25/18		25/18	
25/20		25/20	
25/22		25/22	
25/24		25/24	
25/28		25/28	
25/32		25/32	
25/34		25/34	
43/00	1 1 4	43/00	1 1 4
C 0 7 D 211/22		C 0 7 D 211/22	
211/60		211/60	
211/70		211/70	
401/04		401/04	
401/06		401/06	
405/04		405/04	
405/06		405/06	
413/04		413/04	
413/06		413/06	
417/04		417/04	
417/06		417/06	
(81) 指定国 OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, S N, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, B Y, CA, CN, CU, CZ, EE, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, L S, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, U S, UZ, VN, YU, ZA, ZW			
(72) 発明者 ビンセント・パトリック・ロッコ			
アメリカ合衆国46250インディアナ州イン			
ディアナポリス、ヘイワード・ブレイス			
4107番			

Fターム(参考) 4C054 AA02 AA05 CC01 DD01 DD04
DD08 EE01 FF04 FF05 FF08
FF12
4C063 AA01 BB01 CC14 CC62 CC76
DD11 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 BC28
BC84 GA02 GA06 GA08 GA10
GA16 MA01 MA02 MA03 MA04
MA05 NA14 ZA02 ZA05 ZA08
ZA12 ZA15 ZA18 ZA66 ZA81
ZC14 ZC39